

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **04346919 A**

(43) Date of publication of application: **02.12.92**

(51) Int. Cl

A61K 9/22
A61K 47/38

(21) Application number: **03151031**

(22) Date of filing: **27.05.91**

(71) Applicant: **SHIN ETSU CHEM CO LTD**

(72) Inventor: **MARUYAMA NAOAKI**
MUTO YASUAKI

(54) **PRODUCTION OF SUSTAINED RELEASE TABLET**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a tablet having excellent sustained release property at a relatively small mixing amount of a nonionic water soluble cellulose ether by adding tannic acid to the cellulose ether.

CONSTITUTION: A nonionic water soluble cellulose (preferably of 15-30wt.%) such as hydroxypropylmethyl

cellulose, hydroxypropyl cellulose or methyl cellulose is mixed with tannic acid (preferably 2-40wt.% based on the nonionic water soluble cellulose) and a main drug and the mixture is directly formed into tablet to provide a sustained release tablet capable of controlling action of the drug at a fixed rate, especially gel matrix type sustained release tablet.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-346919

(43) 公開日 平成4年(1992)12月2日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/22		F 7329-4C		
47/38		C 7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3(全4頁)

(21) 出願番号	特願平3-151031	(71) 出願人	000002060 信越化学工業株式会社 東京都千代田区大手町二丁目6番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)5月27日	(72) 発明者	丸山 直亮 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の 1 信越化学工業株式会社合成技術研究所 内
		(72) 発明者	武藤 泰明 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の 1 信越化学工業株式会社合成技術研究所 内
		(74) 代理人	弁理士 山本 亮一 (外1名)

(54) 【発明の名称】 徐放性錠剤の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】本発明は、比較的少量のゲル基剤の添加で薬物の溶出を一定に制御することのできる徐放性錠剤の製造方法を提供する。

【構成】この徐放性錠剤の製造方法は、非イオン性水溶性セルロースエーテル、タンニン酸および主薬を混合し、打錠するものである。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】非イオン性水溶性セルロースエーテル、タンニン酸および主薬を混合し、打錠することを特徴とする徐放性錠剤の製造方法。

【請求項2】非イオン性水溶性セルロースエーテルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはメチルセルロースから選択される1種または2種以上の組み合わせである請求項1記載の徐放性錠剤の製造方法。

【請求項3】タンニン酸が、非イオン性水溶性セルロースエーテルに対し、1～60重量%の割合で添加される請求項1記載の徐放性錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は薬物の錠剤からの放出を一定の割合で行なうマトリックス型徐放性錠剤の製造方法、とくにゲルマトリックス型徐放性錠剤の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】徐放性錠剤は薬物を持続的に放出することにより薬効を長時間維持し患者の服用回数を減少させたり、また血中濃度が一定値以上になると毒性や副作用を伴う薬物において、その血中濃度を一定値以下に制御したりすることを目的に研究されてきた有用な製剤である。従来の徐放性錠剤には薬物を水溶性高分子やワックスと打錠したマトリックス型や即溶性部分と徐放性部分とを混合して打錠したスバスタブ型などがある。マトリックス型徐放錠は水の浸透に伴って生ずる薬物の濃度勾配を駆動力として溶出するもので拡散律速型ともいわれているが、これには水溶性高分子を使ったゲルマトリックス型とワックスを使ったワックスマトリックス型のものが多くみられる。ゲルマトリックス型のものはヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下HPMCとする）単独、またはHPMCとメチルセルロース（以下MCとする）、カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩（以下Na-CMCとする）などとの混合基剤を主薬とともに打錠するもので、特開昭58-110513号、特開昭58-174311号公報に示されている。また、HPMCをタンニン酸あるいはアクリル酸系ポリマーと噴霧乾燥して用いる改良方法が「第7回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集第165頁」に示されている。一方、ワックスマトリックス型のものは主薬をワックス処理して得られた打錠末を製錠化するもので、特開昭56-14091号公報に示されている。しかし、ゲルマトリックス型において特に水溶性の高い主薬の場合には、ゲルを形成する基剤を多量に使用しなければ、その溶出を制御することができず、またその改良型では利点はあるが、工程が長く操作が煩雑となる。さらに、ワックスマトリックス型においては、本来体内の消化液中ではほとんど溶解も膨潤もしないワックスを使用するため、その溶出の制御が難しく

2

わずかな工程の変化で溶出量が変わり易いという欠点がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の目的は比較的少量のゲル基剤の添加で薬物の溶出を一定に制御することのできる徐放性錠剤の製造方法を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題の解決のため鋭意検討した結果、非イオン性水溶性セルロースエーテルにタンニン酸を添加することにより、比較的少ない量の非イオン性セルロースエーテルの配合量でも徐放性の優れた錠剤が得られることを見出し、本発明を完成させたものである。すなわち、本発明による徐放性錠剤の製造方法は非イオン性水溶性セルロースエーテル、タンニン酸および主薬を混合し、打錠することを要旨とするものである。

【0005】以下、本発明の詳細について説明すると、本発明で用いられる非イオン性水溶性セルロースエーテルとしてはHPMC、MCまたはヒドロキシプロピルセルロース（以下HPCとする）が好ましく、これらは単独または2種以上の組み合わせとして使用される。これらの水溶性セルロースエーテルは水に接するとゲルを形成し、そのゲル層から主薬を拡散によって放出する特性を持つものである。とくにHPMCとHPCとはゲルの形成性に優れているため本発明に適している。さらに、これらにおいて重合度（水溶液粘度）の高いものは、水との接触によって形成されるゲル層が重合度の低いものに比べて強く、主薬の溶出速度を抑制する性質が大きい。ため、これらを適当に選択することにより目的に応じた溶出特性の錠剤を得ることができる。

【0006】この非イオン性水溶性セルロースエーテルの添加量は、目的とする徐放性能によって異なるが、通常は錠剤に対し10～40重量%、とくに15～30重量%が好ましい。これが10重量%未満では溶出の初期に錠剤の崩壊が起きて一度に大量の薬物が放出され、薬物の血中濃度を一定に制御できなくなって徐放錠としての役割が果せなくなる。またこれが40重量%を超えると溶出後半の溶出速度の低下が著しくなる。なお、これらのマトリックス基剤は上記の様に比較的少量に添加されるため、Na-CMCなどのイオン性セルロースエーテル類は主薬と反応する恐れがあるので、本発明に適用することができない。

【0007】また、本発明で使用されるタンニン酸は市販のものでよく、その添加量は目的とする徐放性能あるいは使用される非イオン性水溶性セルロースエーテルによって異なるが、通常は非イオン性水溶性セルロースエーテルに対し1～60重量%、とくに2～40重量%が好ましい。これが1重量%未満ではその添加効果が十分でなく、またこれが60重量%を超えても添加効果が殆ど変

わらず、それ以上に多量に添加する必要はない。

【0008】非イオン性水溶性セルロースエーテルにタンニン酸を添加することにより、セルロースエーテル単独の場合と比べて少量の添加量で徐放性能が得られるが、その理由は次のように推察される。一般に、セルロースエーテル類は多価フェノール類と付加物を形成するが、多価フェノール類の1種であるタンニン酸も水溶性セルロースエーテルと付加物を形成し、多量に添加すると水に不溶性となることが知られている。本発明の錠剤を服用した時、錠剤が水を吸収して水溶性セルロースエーテルがゲル層を形成するが、予め添加しておいたタンニン酸がセルロースエーテルと付加物を作り、より強固なゲル層が形成されるために、主薬の拡散速度が小さくなるものと考えられる。

【0009】この非イオン性水溶性セルロースエーテルとタンニン酸は打錠する前に粉末同士で混合すればよい。本徐放剤の製造を実際の処方に即して説明すると、非イオン性水溶性セルロースエーテル、タンニン酸および主薬を、V型混合機などを使用してよく混合した後、常法により直接打錠することにより目的の錠剤を得るこ

*とができる。なお、この打錠末には、必要に応じてデンプン、乳糖などの賦形剤またはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を適量添加してもよい。

【0010】

【実施例】以下、本発明の具体的な態様を実施例および比較例により説明するが、本発明はこの実施例の記載のみに限定されるものではない。

実施例1～3および比較例1～2

HPMC（信越化学工業社製、90SH-100）、エテンザミドおよびタンニン酸を、表1に示す割合でV型ブレンダーを用いて10分間混合し、さらにステアリン酸マグネシウム（以下 Mg-Stとする）を混合後、岡田精工製単発打錠機KT-2型を用いて0.8t/cm²で打錠し、10mm径の平型の徐放性錠剤とした。得られた各錠剤について下記の条件で溶出試験を行ったところ、表2に示す結果が得られた。

方 法：日本薬局方11のバドル法（回転数：100rpm）

試験液：日局第1液（pH：1.2）

【0011】

【表1】

	実 施 例			比 較 例	
	1	2	3	1	2
エテンザミド	237mg	237mg	237mg	237mg	237mg
90SH-100	60〃	60〃	80〃	60〃	180〃
タンニン酸	3〃	6〃	24〃	0〃	0〃
Mg-St	3〃	3〃	3〃	3〃	3〃

【0012】

30 【表2】

（単位：%）

溶出時間（時間）	0.5	1	2	4	6	8	12
実施例 1	5.9	11.0	20.4	43.9	64.7	84.2	100
2	3.3	6.2	11.6	20.7	32.6	44.5	55.0
3	2.7	4.6	8.2	13.9	18.4	22.7	27.5
比較例 1	12.0	24.2	46.8	89.2	100	—	—
2	4.5	11.8	21.8	41.2	62.1	81.3	100

【0013】これより、実施例1～3ではHPMCの添加量が同一の比較例1と比較して溶出が非常に抑制されていること、またほぼ同様の溶出速度が得られた実施例1と比較例2のHPMC添加量を比較すると比較例は実施例の2.5倍であることが判った。

【0014】実施例4～6および比較例3～4

実施例1～3および比較例1～2において、HPMCを

60SH-4000に、エテンザミドをサリチルアミドにそれぞれ変えて表3に示す処方としたほかは、同様の操作を行った。得られた錠剤について溶出試験を行ったところ、表4に示す結果が得られた。

【0015】

【表3】

	実 施 例			比 較 例	
	4	5	6	3	4
サリチルアミド	237mg	237mg	237mg	237mg	237mg
60SH-100	60〃	60〃	60〃	60〃	150〃
タンニン酸	6〃	12〃	24〃	0〃	0〃
Mg-St	3〃	3〃	3〃	3〃	3〃

【0016】

10 【表4】

(単位: %)

溶出時間 (時間)		0.5	1	2	4	6	8	12
実施例	4	4.8	16.2	32.1	52.7	60.9	66.1	71.6
	5	4.5	8.8	15.0	23.7	31.7	35.7	46.5
	6	4.4	7.2	11.5	18.0	23.0	30.0	36.5
比較例	3	12.1	27.1	68.8	100	100	—	—
	4	4.2	7.4	11.3	18.5	23.7	31.2	37.3

【0017】これより、実施例4～6ではHPMCの添加量が同一の比較例3と比べて、溶出が非常に抑制されていること、またほぼ同様の溶出速度が得られた実施例6と比較例4のHPMC添加量を比較すると、比較例は実施例に比べて3倍であることが判った。

【0018】

【発明の効果】本発明の徐放性錠剤によれば、比較的少量のゲル基剤の添加で薬物の溶出を一定に制御することができる。